



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

## پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی پزشکی

## عنوان

بررسی اثر پنتوکسی فیلین بر سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی ( IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) و ترانس آمینازهای کبدی در بیماران با استئاتوهپاتیت غیر الکلی

## اساتید راهنما

سرکار خانم دکتر نادیه بنی اسدی

سرکار خانم دکتر مژگان محمدی

## اساتید مشاور

جناب آقای دکتر مهدی حیاتبخش عباسی

جناب آقای دکتر عباس پرداختی

## پژوهش و نگارش

دکتر فرانک سلاجقه

تابستان ۱۳۹۴

## چکیده

**زمینه:** استئاتوهپاتیت غیر الکلی (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) یک مرحله پیشرفته از کبد چرب غیر الکلی (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) می باشد. شواهد نشان میدهند که التهاب نقش واضح و مهمی در پیشرفت این بیماری ایفا میکند. پنتوکسی فیلین نیز به خاطر اثرات ضد  $\text{TNF-}\alpha$  اخیراً در درمان بیماران مبتلا به NASH مورد توجه زیادی قرار گرفته است.

**هدف:** تعیین اثر پنتوکسی فیلین بر سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی ( $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ) و ترانس آمینازهای کبدی در بیماران با استئاتوهپاتیت غیر الکلی

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور در ۳۰ بیمار مبتلا به NASH انجام گرفت. افراد گروه مداخله پنتوکسی فیلین به میزان ۴۰۰mg سه بار در روز و افراد گروه پلاسبو دارونما به صورت یک قرص روزی سه بار به مدت شش ماه دریافت کردند. همچنین بیماران هر دو گروه به رعایت رژیم غذایی و ورزش توصیه شدند. بیماران در زمان‌های صفر، سه ماه و شش ماه از نظر شاخص توده بدنی (BMI) و سطح خونی آمینوترانسفرازهای کبدی (ALT و AST) و همچنین در زمان‌های صفر و شش ماه از نظر سایتوکاین‌های التهابی ( $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$ ,  $\text{TNF-}\alpha$ ) ارزیابی شدند. در نهایت داده‌ها با نرم افزار اماری SPSS ver 18 تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** بیماران گروه مورد و پلاسبو از نظر سن، جنس و BMI در زمان شروع مطالعه تفاوت معناداری نداشتند. ALT در زمان‌های پایه ( $P=0.217$ )، سه ماه ( $P=0.446$ ) و شش ماه ( $P=0.236$ ) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. AST نیز در زمان‌های پایه ( $P=0.701$ )، سه ماه ( $P=0.857$ ) و شش ماه ( $P=0.125$ ) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اما در پایان شش ماه نسبت به زمان پایه، میزان ALT (در گروه مداخله  $P=0.000$  و در گروه پلاسبو  $P=0.001$ ) و AST (در گروه مداخله  $P=0.001$  و در گروه پلاسبو  $P=0.000$ ) کاهش معناداری را نشان دادند. میزان BMI نیز در زمان‌های پایه ( $P=0.912$ )، سه ماه ( $P=0.346$ ) و شش ماه ( $P=0.391$ ) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اما در پایان شش ماه

نسبت به زمان پایه، میزان BMI در گروه مداخله به طور معنا داری کاهش داشت ( $P=0.000$ ) اما در گروه پلاسبو به طور معناداری افزایش داشت ( $P=0.000$ ). میزان IL-6 نیز در زمان های پایه ( $P=0.916$ ) و شش ماه ( $P=0.630$ ) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اما در پایان شش ماه نسبت به زمان پایه میزان IL-6 در گروه مداخله ( $P=0.009$ ) و پلاسبو ( $P=0.045$ ) به طور معناداری کاهش داشت. میزان IL-8 نیز در زمان پایه در گروه پلاسبو به طور معناداری بیشتر از گروه مداخله بود ( $P=0.048$ ) اما در زمان شش ماه در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ( $P=0.789$ ). در پایان شش ماه نسبت به زمان پایه، میزان IL-8 در هر دو گروه مداخله و پلاسبو، افزایش داشت که البته از نظر آماری معنادار نبود (به ترتیب  $P=0.478$  و  $P=0.585$ ). میزان TNF- $\alpha$  نیز در زمان های پایه ( $P=0.0763$ ) و شش ماه ( $P=0.626$ ) در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. اما در پایان شش ماه نسبت به زمان پایه، میزان TNF- $\alpha$  در هر دو گروه کاهش داشت که این کاهش در گروه مداخله معنادار ( $P=0.028$ ) و در گروه پلاسبو غیر معنادار ( $P=0.174$ ) بود.

**نتیجه گیری:** از مقایسه نتایج بین گروه مداخله با پلاسبو، به این نتیجه رسیدیم که تجویز پنتوکسی فیلین در بیماران مبتلا به NASH نسبت به گروه پلاسبو، نمی تواند تاثیر معنی داری بر میزان آمینوترانسفرازهای کبدی نظیر ALT و AST و همچنین سایتوکاینهایی نظیر IL-6, IL-8 و TNF-a داشته باشد. جالب اینکه رعایت توصیه های غذایی و ورزش روزانه تاثیر چشمگیری بر کاهش IL-6، TNF-a، AST و ALT در بیماران مبتلا به NASH دارد.

#### واژه های کلیدی

کبد چرب، استئوهپاتیت غیر الکلی، پنتوکسی فیلین، آمینوترانسفراز، سایتوکاین



## Abstract

**Background:** Nonalcoholic steatohepatitis is an advanced stage of nonalcoholic fatty liver disease (NASH) and inflammation plays an important role in the progression of the disease. Recently there has been much attention to Pentoxifylline because it has anti-TNF- $\alpha$  effects on patients with NASH.

**Aim:** To determine the effect of pentoxifylline on serum levels of inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF-A- $\alpha$ ) and hepatic transaminases on patients with nonalcoholic steatohepatitis.

**Materials and methods:** This study was a double blind randomized clinical trial in 30 patients with NASH. Individuals in the intervention group were received 400mg pentoxifylline three times a day and in the placebo group they took placebo as one tablet three times a day for six months. Both the placebo and the intervention group were advised for low-calories diet and daily exercise too. Patients were evaluated at the time of baseline, three months and six months in terms of body mass index (BMI) and serum levels of liver aminotransferases (ALT and AST). Serum levels of IL-8, IL-6 and TNF- $\alpha$  were measured at baseline and six months. Finally data was analyzed using SPSS ver 18 software.

**Results:** There was no significant differences between placebo and intervention group with regard to age, gender and BMI at the beginning of the trial. ALT was not different between two groups at baseline ( $P=0.217$ ), the third month ( $P=0.446$ ), and the sixth month ( $P=0.236$ ). AST was also not different between two groups at baseline ( $P=0.701$ ), the third month ( $P=0.857$ ), and the sixth month ( $P=0.125$ ). Serum levels of ALT in both groups were compared between baseline and the sixth month. Results showed a significant difference for intervention group ( $P=0.000$ ) and placebo ( $P=0.001$ ). BMI was not different between two groups at baseline ( $P=0.912$ ), the third month ( $P=0.346$ ), and the sixth month ( $P=0.391$ ). Body mass index in both groups was compared between

baseline and the sixth month. Results showed a significant decrease ( $P=0.000$ ) and increase ( $P=0.000$ ) in intervention and placebo group respectively.

Serum levels of IL-6 were not different between two groups at baseline ( $P=0.916$ ), and sixth month ( $P=0.630$ ). However, serum level of IL-6 had a significant decrease in intervention ( $P=0.009$ ) and placebo ( $P=0.045$ ) group when the result was compared between the baseline and the sixth month. Serum levels of IL-8 in placebo group was significantly more than intervention at baseline ( $P=0.048$ ). However, there were no significant difference between the two groups at the sixth month ( $P=0.789$ ). Serum levels of IL-8 in both groups was compared between baseline and the sixth month. Results showed an increase in intervention ( $P=0.478$ ) and also in placebo ( $P=0.585$ ) group. Serum level of TNF- $\alpha$  was not different between the two groups at baseline ( $P=0.763$ ), and at the sixth month ( $P=0.626$ ). However there was a significant decrease in serum levels of TNF-a in the intervention group at the sixth month as compared to the baseline ( $P=0.028$ ). Oppositely, there was no significant decrease in the placebo group ( $P=0.174$ ).

**conclusion:** Administration of pentoxifylline in patients with NASH could not reduce the liver aminotransferases such as ALT and AST and also cytokines including IL-6, TNF-a and IL-8. Interestingly, low-calories diet and daily excersice had significant effect on reduction of the serum levels of aforementioned cytokines and also AST and ALT in patients with NASH. Therefore, maintenance of a healthy life style was better than treatement by pentoxiphylline in the present clinical trial.

**Key words:** Fatty liver, Nonalcoholic steatohepatitis, Pentoxifylline, Aminotransferase, cytokine